

PCT/JP99/03837

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

16.07.99

EJKU

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年 8月21日

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第236163号

出願人
Applicant (s):

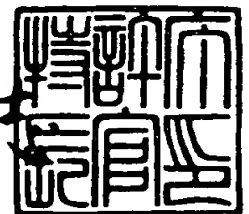
東 市郎
林 昭
住友製薬株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 8月 5日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3055061

【書類名】 特許願

【整理番号】 132523

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 35/74

【発明の名称】 細菌の菌体成分を有効成分とする癌免疫療法用製剤の新規製造法

【請求項の数】 5

【発明者】

 【住所又は居所】 札幌市南区真駒内上町5丁目3番2号

 【氏名】 東 市郎

【発明者】

 【住所又は居所】 茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内

 【氏名】 濱松 典郎

【発明者】

 【住所又は居所】 茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内

 【氏名】 藤永 稔夫

【特許出願人】

 【識別番号】 592028019

 【氏名又は名称】 東 市郎

【特許出願人】

 【識別番号】 597032387

 【氏名又は名称】 林 昭

【特許出願人】

 【識別番号】 000183370

 【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100107629

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 中村 敏夫

【電話番号】 06-466-5214

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056546

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710701

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 細菌の菌体成分を有効成分とする癌免疫療法用製剤の新規製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の工程を含有することを特徴とする、細菌の菌体成分が油状物質で被覆され、レクチンを用いた凝集反応が陰性を示す乳化製剤の製造法。

- (a)細菌の菌体成分と油状物質、分散補助溶媒の混合液を攪拌し、
- (b)細菌の菌体成分を分散する、
- (c)分散補助溶媒を留去し、細菌の菌体成分を油状物質で充分被覆した後、
- (d)界面活性剤を含む水溶液を加えて乳化させる。

【請求項 2】

細菌の菌体成分がBCG-CWSあるいはノカルジア・ルプレーCWSである請求項 1 記載の乳化製剤の製造法。

【請求項 3】

細菌の菌体成分がBCG-CWSであり、油状物質がスクワランである請求項 1 記載の乳化製剤の製造法。

【請求項 4】

分散補助溶媒がエタノールまたはトルエンである請求項 1、2、または3記載の乳化製剤の製造法。

【請求項 5】

細菌の菌体成分が約100 μ m以下の粒子径に良く分散されている、請求項 1、2、3、4 または 5 記載の乳化製剤の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、免疫賦活作用を有する細菌の菌体成分を有効成分とする癌免疫療法用製剤の新規製造法に関するものである。さらに詳しくは、免疫誘導活性に優れた治療用製剤の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

癌の免疫療法剤として、細菌の菌体成分を有効成分とする癌免疫療法用製剤が知られており、特にBCG (Bacille Calmette-Guerin) 菌を用いての免疫療法剤は国際的にも広く用いられ多くの治療成績が蓄積されてきた。しかしながら、その臨床成績については、評価が分かれ、必ずしも有効な療法であるとは見なされていなかった (Cancer, 43, 1314-1319(1979)、Cancer Res., 39, 3262-3267(1979)、Cancer Res., 43, 5575-5579(1983)、Cancer Res., 45, 1413-1417(1989)、Cancer, 78, 1892-1898(1996))。

【0003】

しかし最近になり、従来の免疫療法 (抗癌剤、放射線などの強力な免疫抑制効果を持つ治療法との併用療法) に疑問が提示され、BCGの細胞壁骨格成分 (Cell Wall Skeleton、以下、CWSと略す) を用いた単独治療によって、従来にない優れた成績が得られたことが報告されてきた (Pro.Japan Acad., 70, Ser.B 205-209(1994)、Pro.Japan Acad., 74, Ser.B 20550-55(1998))。

このように細菌の菌体成分を有効成分とする癌免疫療法用製剤の有用性が次第に明らかとなってきたが、この結果をさらに確立し、一般化するには次のような課題が存在した。即ち、上記の単独投与療法で使用された製剤は、用時調製で少量調製される乳化製剤であり、使用する油状物質の量が少ないこともあり、菌体成分を油状物質に分散させる工程の機械化とスケールアップが困難であった。即ち、BCG-CWSを用いる単独投与療法で優れた効果が出てはいたが、大量スケールでの製剤品としての製造方法が確立していなかった。それ故、従来公知の用時調製の製剤では恒常的な安定生産は不可能であり、医薬品としての実用化が困難な状況であった。

【0004】

そこで、従来公知の用時調製の製剤方法 (J.Nat.Cancer Inst. 48, 831-835(1972)、J.Bacteriol, 92, 869-879(1966)、Gann, 69, 619-626(1978)) を改良し、工業的製造法を確立することが急務とされた。まず最初に、使用する油状物質の量が少ないことによる困難性を解決するために、BCG-CWSの原末を等張液に分散

させ、それから油状物質を加えて乳化し、界面活性剤を加えて分散させる乳化製剤の製造法が試みられた。この初期検討製剤品では、粒度分布や、顕微鏡下での状態が公知の用時調製の製剤と比べてほとんど同じであるにも係わらず、生物活性（マウスの腫瘍増殖抑制活性）は失活していた。

また、油状物質を除いた製剤品でも、生物活性は同様に失活していた。このように、BCG-CWSの製剤はその生物学的な有用性が製剤内容や製造法に依存して大きく影響を受ける。例えば、これら細菌の菌体成分等を水溶液または水懸濁液を単独で投与したとしても、有効な免疫賦活作用を示さず、抗腫瘍効果や感染防御効果は得られないが、これら細菌の菌体成分等がホモジナイザー等の分散機により油状物質に分散され、さらに、界面活性剤溶液にて乳化されて水中油型エマルジョンに製剤化された場合には、抗腫瘍効果や感染防御効果が発揮されることが知られている（Cancer Research, 33, 2187-2195(1973)、J. J. Nat. Cancer Inst., 48, 831-835(1972)、J. Bacteriol., 94, 1736-1745(1967)、Gann, 69, 619-626(1978)、J. Bacteriol., 92, 869-879(1966)）。

このように、現在においても細菌の菌体成分を有効成分とする製剤は、医薬品として有効で、かつ、安定生産が可能な製剤品を製造できる方法がまだ達成できなかったと言えるような状況にはなっていなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、従来、用時調製でしかも少量しか調製が不可能であった癌免疫療法用の乳化製剤の製剤方法を改良し、医薬品として安定生産が可能で、かつ有効な免疫賦活作用を示す製剤品の実用的製造法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、有効な免疫賦活作用を維持し、かつ大量スケールでの生産が可能な製造法を達成するためには、菌体成分が油状物質でよく被覆されていることが必要であり、そのためには有機溶媒を分散補助溶媒として使用することが適切であることを見出し本発明を完成するに至った。すなわち、本発明では、免疫賦活作用を有する菌体成分を油状物質と分散補助溶媒の混

合液中で分散させることにより、使用する油状物質の量が少ないことによる分散工程の困難性を克服することができた。このように分散工程で補助溶媒を使用することにより、製造工程中の全体容量のコントロールが可能となり、また、補助溶媒の容量を最終製剤の容量程度にすることで、製造の全工程を通じて、一種類の分散乳化機器で製造することが可能となった。これらにより、ガン免疫療法用の乳化製剤の製造に関してスケールアップが容易となり、医薬品としての開発に道が開かれることとなった。

【0007】

これらの知見に基づき、本発明の要旨は次のように示される。

(1) 以下の工程を含有することを特徴とする、細菌の菌体成分が油状物質で被覆され、レクチンを用いた凝集反応が陰性を示す乳化製剤の製造法。

- (a) 細菌の菌体成分と油状物質、分散補助溶媒の混合液を攪拌し、
- (b) 細菌の菌体成分を分散する、
- (c) 分散補助溶媒を留去し、細菌の菌体成分を油状物質で充分被覆した後、
- (d) 界面活性剤を含む水溶液を加えて乳化させる。

(2) 細菌の菌体成分がBCG-CWSあるいはノカルジア・ルプレーCWSである上記

(1) 記載の乳化製剤の製造法。

(3) 細菌の菌体成分がBCG-CWSであり、油状物質がスクワランである上記(1) 記載の乳化製剤の製造法。

(4) 分散補助溶媒がエタノールまたはトルエンである上記(1)、(2)、または(3) 記載の乳化製剤の製造法。

(5) 細菌の菌体成分が約100 μ m以下の粒子径に良く分散されている、上記(1)、(2)、(3)、(4) または(5) 記載の乳化製剤の製造法。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明の製剤方法では、まず免疫賦活作用を有する菌体成分、油状物質および分散補助溶媒の混合液を分散・乳化機器で処理し、その後分散補助溶媒を留去する。留去後の残渣に、界面活性剤や安定化剤等を含有する等張液を加えて分散・乳

化機器で処理し、所望の免疫賦活活性を保持した水中油型エマルションを製造することができる。

本発明で使用される細菌の菌体成分、特にBCG-CWSやノカルジア・ルブラ-CWSでは、水や有機溶媒に不溶であり、油状物質にも溶解しないものである。特に油状物質は、非常に少量でかつ粘性があるため、原薬を直接、均一に恒常的に分散することは非常に困難であった。しかし、後に除去可能な有機溶媒を分散補助溶媒として使用することにより、油状物質に直接分散する場合と比較して、均一な分散液を容易に恒常的に得ることが可能となった。すなわち、有機溶媒は後に除去することが可能であるため大量に使用可能でありかつ、粘性も低いため、分散機器を用いて容易に均一な分散液を恒常的に調製可能である。そして、その状態のまま有機溶媒を除去することにより、原薬が均一に分散した油状物質を得ることが可能である。

【0009】

このように、分散溶媒を使用することにより、良く分散され、かつ、油状物質で充分被覆された上記菌体成分を安定して得ることが出来るようになった。例えば、分散溶媒のない従来法では、ボッター型ミキサザ-を使用すると、油が少量であるため、毎回均一にかつ恒常的に良好な分散液を調製することが困難であったのに対し、分散溶媒を用いることで、恒常的に良好な分散液を調製することができるようになった。このように、本発明製剤方法によって、原薬を油で充分被覆させた良好な分散液を調整すると言う課題を工業的に解決することができた。

しかも、分散溶媒を適宜選択することにより、分散溶媒留去後の上記菌体成分の粒子径が細かく良く分散されたものを調整することが可能となり、目視で粗粒子が全く見当たらないものを調整できるようになった（目視で検知される粗粒子は通常約100 μ m以上の粒子径を持つものである）。

このように本発明製剤方法では、油状物質の使用量が少量であっても、上記のように分散補助溶媒を使用していることから細菌の菌体成分を効率よく充分に被覆出来ることになる。なお、所望の如く菌体成分が油状物質で充分被覆されているか否かは、レクチン等を使用する凝集反応を用いて確認することができる。例えば、本発明の製剤方法で得られる水中油型エマルション製剤品を使用して評価す

ることができる。

【0010】

本発明で使用可能な免疫賦活作用を有する菌体成分としては、微生物死菌や微生物由来のCWS、ムラミルデペプチド(MDP)、リポ多糖(LPS)、マンナン、グルカンおよびこれらの誘導体等が挙げられる。微生物死菌の例としては、ヒト型結核菌の死菌などが挙げられる。CWSの由来微生物としては、マイコバクテリア属、ノカルディア属、コリネバクテリア属、プロピオニバクテリウム属などが挙げられる。中でも好ましい例として、マイコバクテリア属ウシ型結核菌であるBCGおよびノカルディア・ルプラを挙げるることができる。これらのCWSは、物理的に細菌を粉砕した後、除核酸、除タンパク、脱脂などの精製工程を経て得られる不溶性残渣として得られ、その製法自体は公知である。

なお、菌体成分の濃度は、乳化製剤時において0.01~10mg/mlになるように使用されることが好ましい。

【0011】

本発明で使用可能な油状物質としては、Immunology第27巻、第311~329項(1974年)に記載されているような鉱物油、動植物油が挙げられる。鉱物油としては、流動パラフィン、バイオール(Bayol F)、ドラケオール(Drakeol)-6VRなどが挙げられる。植物油としては、落花生油、ゴマ油、AD-65(落花生油とアラセルとアルミニウムモノステアレートの混合物)等が挙げられる。動物油としては、スクワラン、スクワランのようなテルペノイド誘導体などが挙げられる。好ましい例としては、ドラケオール6VR、スクワランを挙げるることができる。

なお、油状物質の濃度は、水中油型エマルシヨン製剤において0.01~30%w/wの範囲が適当であるが、0.01~10%w/wが好ましく、0.01~5.0%w/wがより好ましい。

【0012】

本発明で使用可能な界面活性剤としては、医薬品製剤に使用される界面活性剤であれば特に制限されるものではない。例えばリン脂質、非イオン性界面活性剤などを挙げるることができる。リン脂質としては、ホスファチジルアミン、ホスフ

ァチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリン、レシチン等を挙げることができる。また、水素添加されたリン脂質も使用することができる。非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（ポリソルベート20）、同モノパルミテート（ポリソルベート40）、同モノステアレート（ポリソルベート60）、同モノオレート（ポリソルベート80）等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類およびソルビタンモノラウレート（Span20）、同モノパルミネート（Span40）、同モノステアレート（Span60）、同モノオレート（Span80）等のソルビタン脂肪酸エステル類などを挙げることができる。好ましい界面活性剤としては、卵黄ホスファチジルコリン、卵黄レシチン、大豆レシチン、ポリソルベート80を挙げることができる。より好ましくは、ポリソルベート80が最も適している。

なお、界面活性剤の濃度は、水中油型エマルション製剤において0.01～10%w/wの範囲が適当であるが、0.01～5.0%が好ましい。これら界面活性剤は一種類に限らず、適宜、数種類を組み合わせ使用することができる。

【0013】

本発明で使用可能な分散補助溶媒は、窒素気流下加熱あるいは減圧下などで簡単に留去可能な有機溶媒が挙げられる。好ましい有機溶媒としては、留去可能な有機溶媒であれば特に限定されるものではないが、その中でもICHの残留溶媒ガイドラインに記載のクラス2、クラス3の溶媒を挙げることができる。より好ましい溶媒として、例えばトルエン等の芳香族炭化水素、例えばシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素、例えばエタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、例えば酢酸エチル等の酢酸エステル、例えばエチルエーテル等のエーテル類、例えばアセトン等のケトン溶媒を挙げることができる。好ましい溶媒としては、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、トルエン等の芳香族炭化水素を挙げることができる。より好

ましいものとしては、エタノール、クロロホルム、トルエン等を挙げることができる。

溶媒を留去するための加熱温度としては、溶媒の沸点、蒸気圧に応じて適宜選択することが可能である。なお、高温になれば菌体成分の失活が生じるため、失活の生じない100℃以下の温度が望ましい。好ましくは80℃以下であり、70℃以下行うことがより好ましい。

【0014】

本発明で使用可能な等張液とは、エマルション粒子の分散媒体となるものであり、注射用水（注射用蒸留水）、生理食塩水などが挙げられるが、注射可能な分散溶媒であれば特に限定されない。また、等張にするための等張化剤としては、糖類、アミノ酸、ウレア、塩化ナトリウム等が挙げられる。糖類としては単糖類、二糖類、糖アルコールが挙げられる。単糖類としては、グルコース、フルクトース等、二糖類としては、マルトース、ラクトース、トレハロース、スクロース等、糖アルコールとしては、マンニトール、ソルビトール等が挙げられる。アミノ酸としては、アラニン、グリシン等が挙げられる。これら等張化剤は一種類に限らず、適宜、数種類を組み合わせ使用することができる。

なお、等張化剤の濃度は、水中油型エマルション製剤において0.1～30%w/wの範囲が適当であるが、1～20%w/wが好ましい。

その他、医薬品製剤に使用しうる酸化防止剤、防腐剤、緩衝剤等を必要に応じて添加することができる。添加濃度としては水中油型エマルション製剤において10%w/w以下で十分な場合が多い。

【0015】

本発明製剤の菌体成分が油状物質で充分被覆されていることを確認する手段として、菌体成分に対して抗体用の物質を作用させ、凝集反応が生じるか否かをチェックすることにより、菌体成分が充分油状物質で被覆されているか否かを確認することができる。ここで使用される抗体様の物質としては、菌体成分の多糖類中の α -D-マンノース残基、 α -D-グルコース残基を認識するレクチンであれば好ましく、例えば、コンカナバリンA、レンチル・レクチン、ピー・レクチン等のレクチン類が挙げられる。好ましいレクチンとしてはコンカナバリンAが

善ばられ、このものはマイコバクテリア属のアラビノガラクトンのアラビノース残基にも親和性を示すことが知られている (J. Bacteriology, 103, 422-425 (1970))。BCG-CWSはマイコバクテリア属であるウシ型結核菌 (BCG) の細胞壁成分であり、その構成成分としてアラビノガラクトンも含まれていることから、コンカナバリンAによる認識を受ける。

凝集反応の確認は、製剤品とレクチン (コンカナバリンA) の溶液を混合し、25℃で30分以上保存し、位相差顕微鏡などを用いて凝集反応の有無を確認することができる。例えば、油状物質を含まない、菌体成分のみの製剤品の場合には、凝集反応が生じる (図1、参照例3の製剤品の凝集反応評価結果)。一方、菌体成分が油状物質で充分被覆されている製剤品の場合には、凝集反応が生じない (図2、実施例2の製剤品の凝集反応評価結果)。このように、凝集反応の有無を見ることで、油状物質での被覆の是非を見分けることができる。

【0016】

本発明で使用可能な分散・乳化機器としては、例えばPotter-Elvehjem型ホモジナイザー、ホモミキサー、超音波ホモジナイザー、マイクロフルイダイザー (商品名)、ナノマイザー (商品名)、アルティマイザー (商品名)、マントンーガウリンホモジナイザー型高圧ホモジナイザー等の分散・乳化機により、分散もしくは乳化を行って所望の水中油型エマルジョン製剤を得ることが出来る。製造上の都合によっては、水中油型エマルジョンを調製後、賦形剤、安定化剤等の添加剤を添加しても良い。

【0017】

本発明に係る水中油型エマルジョン製剤は、注射など非経口で投与できる。投与形態は、治療目的などにより異なり、特に制限されるものではない。非経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態として例えば、注射剤として皮膚より投与すること等ができる。

投与量、投与回数は対象とする疾患、患者の症状、年齢、体重、性別等によって異なるが、非経口投与する場合、特に注射剤として使用する場合には、通常は成人に対して週1回若しくは4週1回の投与で1回当たり10～250 μ gの範囲、好ましくは25～200 μ gの範囲を投与することができる。

【0018】

【実施例】

以下、実施例、試験例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明がこれらによってなんら限定されるものではない。

【0019】

実施例 1 (分散補助溶媒：エタノール)

菌体成分として BCG-CWS 4 mg を用いて、スクワラン 20 μ l (0.5% w/w) とエタノール 4 ml の混合液に加え、振とうあるいは超音波により室温で分散した。その後、窒素気流下 60℃ に加熱しエタノールを留去した。ついで、0.2% w/w ポリソルベート 80 / 5% マニトール水溶液 4 ml を添加し Potter-Elvehjem 型ホモジナイザーを用い約 1000 rpm / 5 分間の乳化を行った後、60℃、30 分加温殺菌し、水中油型エマルションを得た。

【0020】

実施例 2 (分散補助溶媒：トルエン)

実施例 1 で分散補助溶媒として用いられたエタノールの代わりにトルエンを使用する以外は実施例 1 と同様に調製し、所望の水中油型エマルションを得た。

【0021】

参照例 1 (公知調整法：Cancer Research, 33, 2187-2195(1973)など)

菌体成分として BCG-CWS 4 mg とスクワラン 20 μ l (0.5% w/w) を Potter-Elvehjem 型ホモジナイザーに加えて分散し、その後、0.2% w/w ポリソルベート 80 / 5% マニトール水溶液 4 ml を添加し、同ホモジナイザーで乳化した後 60℃ 30 分間加温し、水中油型エマルションを得た。

【0022】

参照例 2 (公知調整法の改良法)

菌体成分として BCG-CWS 4 mg と蒸留水 2 ml を Potter-Elvehjem 型ホモジナイザーに加えて分散し、原体分散液を調製した。この原体調製液 2 ml と 10% マニトール水溶液 2 ml を加えて混合し、スクワラン 20 μ l (0.5% w/w) を加えて同ホモジナイザーで分散した。さらに、10% ポリソルベート 80 水溶液 80 μ l を添加し、同ホモジナイザーで乳化した後、60℃、3

0分加温滅菌して、水中油型エマルションを得た。

【0023】

参照例3 (オイルフリー公知調製法)

菌体成分としてBCG-CWS 4mgと0.2%w/vポリソルベート80/5%マニトール水溶液 4mlをPulverizer-Elvehjem型ホモジナイザーに加えて分散・乳化した後、90℃30分間加温滅菌し、水中油型エマルションを得た。

【0024】

試験例1 生物活性試験

実施例及び参照例に記載の製剤を水により再溶解した水中油型エマルションについでマウス腫瘍転移モデル系により生物活性を比較し、製剤方法の違いによる生物活性の変化を確認した。

8週齢のBALB/Cマウス5匹を一群として使用した。マウスの尾静脈より 2.5×10^4 個/匹のColon26-M3.1腫瘍細胞を投与し、投与後24時間後に実施例および参照例の製剤品をBCG-CWSとして $100 \mu\text{g} / 200 \mu\text{l}$ /マウスを投与した。2週間後、開胸し、肺を摘出した後、肺に転移した腫瘍巣数を計数し、コントロールの未処置マウスとの比較を行った。結果を表1に示した。

【0025】

【表1】

製剤品	レクチンとの凝集反応	マウス肺癌転移抑制効果 (%)
未処置		0
実施例1	--	56
実施例2	--	37
参照例1	--	52
参照例2	++	0
参照例3	++	6

注) 表中、--は凝集反応が陰性を表し、++は凝集反応が陽性を表すことを示す。

【0026】

試験例2 油による菌体成分の被覆試験

実施例 1、2 あるいは参照例 1、2、3 で得られた製剤品（BCG-CWS 濃度として、 1 mg/ml ） $200\text{ }\mu\text{l}$ を使用し、コンカナバリン A 溶液（コンカナバリン A の濃度として、 $1\text{ mg/ml} : 0.2\text{ mM}$ ） $50\text{ }\mu\text{l}$ を加えて、 25°C で 30 分以上保持した。反応液を位相差顕微鏡で観察し、凝集反応の有無を確認した。その結果を表 1、図 1～2 に示した。

表 1、図 1～2 に示したように、本発明製法で得られる製剤品は公知調製法で得られた製剤品と同等の生物活性を有するものであることが明らかとなった。

【0027】

【発明の効果】

本発明の製剤方法は、含有される菌体成分の有効な免疫賦活作用を維持し、かつ大量スケールで生産可能な製剤方法である。近年見直しが進みつつある免疫賦活療法、特に、BCG-CWS を用いる単独療法は特に優れた効果を挙げつつあり、本発明の製剤方法により初めて大量スケールでの製造が可能となったことから、治癒、延命をもたらす癌免疫治療剤の医薬品としての開発、実用化に新たな道を開くことが出来た。

【図面の簡単な説明】

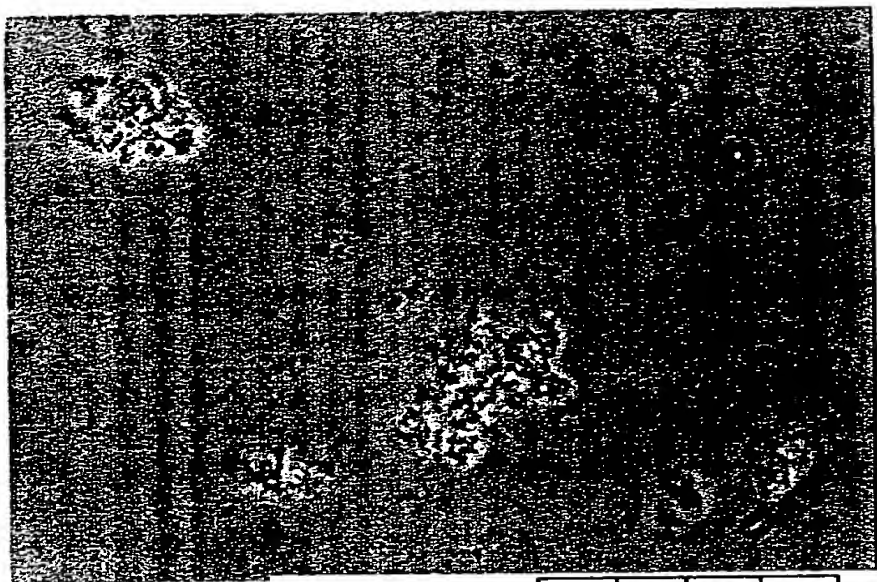
【図 1】 参考例 3 に記載の油状物質を含まない製剤品のレクチン凝集反応試験の結果を示す。

【図 2】 本発明の製造法で得られた実施例 2 に記載の製剤品のレクチン凝集反応試験の結果を示す。

【書類名】

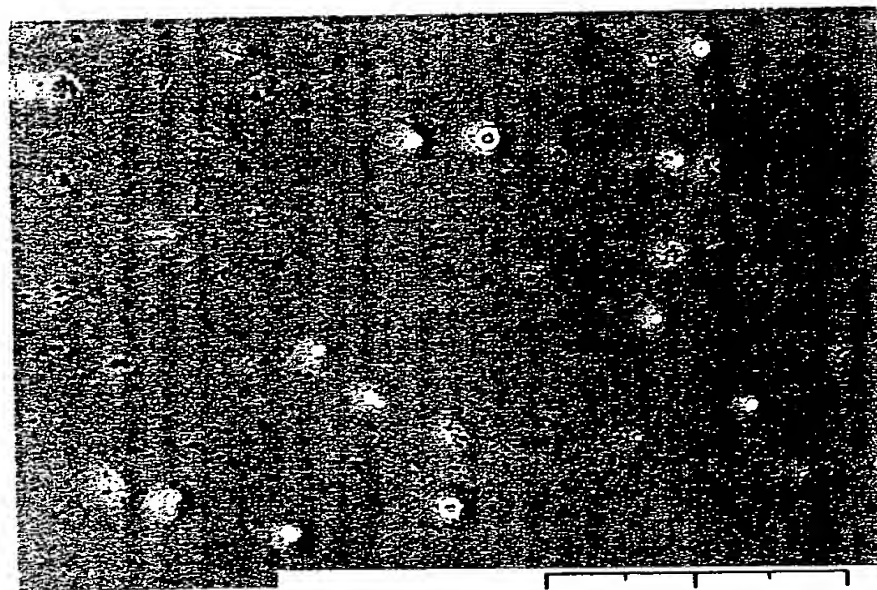
図面

【図 1】



× 400 0 50 100 μ m

【図 2】



× 400 0 50 100 μ m

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 免疫賦活作用を維持し、大量スケールでの製造を可能にする新規な癌免疫療法用乳化製剤の製造法を提供する。

【解決手段】 分散補助溶媒を用いて、菌体成分を充分油状物質で被覆することにより、免疫賦活作用を維持した乳化製剤を得ることができた。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成10年 8月21日

【特許出願人】

【識別番号】 592028019

【住所又は居所】 北海道札幌市南区真駒内上町5丁目3番2号

【氏名又は名称】 東 市郎

【特許出願人】

【識別番号】 597032387

【住所又は居所】 大阪府吹田市津雲台3丁目9番5号

【氏名又は名称】 林 昭

【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100107629

【住所又は居所】 大阪府大阪市此花区春日出中三丁目1番98号 住
友製薬株式会社 法務部内

【氏名又は名称】 中村 敏夫

出願人履歴情報

識別番号

[592028019]

1. 変更年月日

1991年12月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

北海道札幌市南区真駒内上町5丁目3番2号

氏 名

東 市郎

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [597032387]

1. 変更年月日	1997年 3月 7日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府吹田市津雲台3丁目9番5号
氏 名	林 昭

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000183370]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
氏 名 住友製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)